JUVENILE IDIOPATHISCHE ARTHRITIS

21. Februar 2025

Prof. Dr. Traudel Saurenmann
Pädiatrische Rheumatologie

traudel.saurenmann@ksw.ch

KANTONSSPITAL WINTERTHUR

Mindmap

KSW KANTONSSPITAL WINTERTHUR

Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

Lernziele

Zum Krankheitsbild der Juvenilen Idiopathischen Arthritis (JIA)

- Definition und Pathogenese beschreiben
- die Subtypen der JIA aufzählen
- Anamnese durchführen, typische Symptome benennen
- klinische Untersuchung durchführen, typische Befunde benennen und erkennen
- weitere Abklärungen aufführen und typische Befunde erklären (inklusive extraartikulärem Befall, Labor, Gelenkspunktatanalyse, Bildgebung)
- Differentialdiagnosen erläutern
- Besonderheiten durch Erkrankung im Kindesalter erläutern mit Folgen im Erwachsenenalter
- bei einem Patienten anhand von Anamnese, klinischer Untersuchung und weiteren Abklärungsbefunden das Krankheitsbild diagnostizieren und erläutern
- Therapieoptionen benennen

Arthritis ?

Arthritis !

1 – 2 von 1‘000 Kindern

Kinderrheumatologie

Was ist speziell an der Kinderrheumatologie? (im Vergleich zur Erwachsenen-Rheumatologie)

- Fast keine degenerativen Krankheiten
- Hauptsächlich entzündlich-rheumatische Krankheiten
  - Autoimmun/autoinflammatorisch
  - Mikrobiell – infektassoziiert
- Angeborene/genetische Störungen relativ häufig – Differenzialdiagnose!
- Kindesalter-spezifische Krankheitsbilder
- Krankheitsbilder mit kindesalter-spezifischer Präsentation
- Spezifische Auswirkungen von Erkrankungen während der Wachstumsphase

Es gibt nicht nur die Juvenile Idiopathische Arthritis

Kinderrheumatologie

KSW KANTONSSPITAL WINTERTHUR

Kinderrheumatologie

- 3. SJ
- 4. SJ
- Andere Dozenten

KSW KANTONSSPITAL WINTERTHUR

Verteilung der Diagnosen

Rheumatologie Kinderspital Zürich 2010

Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)
Definition (ILAR 2001)

Die Diagnose JIA ist eine <u>Ausschlussdiagnose</u>, welche alle Formen von chronischer Arthritis mit Beginn vor dem 16. Geburtstag und unbekannter Ursache umfasst

- **Arthritis** = Gelenksentzündung

  klinisch definiert als:
  - Schwellung (+/- Erguss)

    und / oder
  - Druckdolenz MIT schmerzhafter Bewegungseinschränkung

- **Dauer > 6 Wochen**
- **Beginn vor dem 16. Geburtstag**
- (Andere Ursachen ausgeschlossen)

FALLBEISPIEL

Valerie, 22 Mt

FA: 1 gesunder älterer Bruder, Mutter schwanger. Blande FA

PA: Unauffällige SS, Sectio bei Geburtsstillstand

- normale psychomotorische Entwicklung im 1.LJ.
- Freies Gehen mit 15 Monaten

JL: 16 Mt: **auffälliges Gangbild** => neue Schuhe

- 17 Mt: bleibt morgens im Bett liegen, will getragen werden, weigert sich zu laufen. Besserung im Laufe des Tages. Häufig unzufrieden, braucht viel Aufmerksamkeit. **Morgensteifigkeit**
- 18 Mt: Strabismus-Operation

- 18 Mt: zunehmende **Kontrakturen** in den **Knien** und **Ellbogen**, Aussenrotation **li Fuss**:
  - neurologische Abklärung: unklar => kinderchirurgische Beurteilung: Cerebralparese (CP)? => Physiotherapie
- 20 Mt: Zuweisung in CP-Sprechstunde Kinderspital
  - keine neurologische Störung => Stoffwechsel-Abklärung: unklar => rheumatisches Geschehen?: keine Schmerzen!
- 22 Mt: rheumatologisches Konsilium

Video-Links

- https://www.youtube.com/watch?v=tjJtJXkQnJ0 (Kids get Arthritis too, Canada)
- https://www.youtube.com/watch?v=E67Z6UER_Dc (Peter's Story)
- https://www.youtube.com/watch?v=6Iq8EBAoDAw (Frankies Story)
- https://www.srf.ch/play/tv/puls/video/kinderrheuma--wenn-spielen-zur-qual-wird?urn=urn:srf:video:3b950627-cc32-4f92-a70e-5a0313779bd2
  (Sendung Puls 2006, kurze Video-Sequenz von Valerie)

Diagnose Valerie

Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

- polyartikulär (>4 Gelenke)
  - Kniegelenke, Ellbogen, Handgelenke, Sprunggelenke, HWS
- ANA (antinukleäre Antikörper) positiv, Rheumafaktor negativ
- Bereits ausgeprägte Gelenks-Kontrakturen

Juvenile idiopathische Arthritis

= Sammeldiagnose für eine Gruppe von chronisch-entzündlichen Krankheiten mit Gelenksbefall

Erste Fallbeschreibungen seit dem Mittelalter

1896 ausführliche Beschreibung und erster Versuch einer Klassifikation

Sir George Frederic Still

27 February 1868—28 June 1941

Still's Disease

„On a form of chronic joint disease in children"

Medico-Chirurgical Transactions, London, 1897, 80: 47-59

➔**„Morbus Still"**

22 Patienten

- 12 „progressive polyarthritis of early childhood", „general arrest of development"
- 6 wie Polyarthritis bei Erwachsenen
- 3 Autopsie Fälle

Pathogenese: Autoimmunkrankheit

Monozygote Zwillinge: Konkordanz 25-40%

Geschwister: Risiko x12

Cousins: Risiko x6

90% SNP's in non-coding region – epigenetische Gen-Regulation?

Immunregulation

Teff Zellen

Treg Zellen

Antibiotika in früher Kindheit?

Genom-wide association studies: multiple loci erklären ca. 18% (MHC + bekannte "Autoimmun"-loci)

Infektionen?

Microbiom?

Mechanischer Stress

Genetische Prädisposition

Umwelt-Trigger

Intestinale Permeabilität?

KOMPLEX + MULTIFAKTORIELL

Für **systemische JIA** andere MHC-loci als für übrige JIA-Typen

Cytokine-promotor Polymorphismen (sJIA)

sJIA mit starker IL1-Antwort

Chronische Arthritis

Autoinflammatorisch --> Angeborenes Immunsystem

Auroimmun --> Erworbenes Immunsystem

sJIA = auto-inflammatorische Krankheit?

Alter bei Beginn Arthritis

KANTONSSPITAL WINTERTHUR

Juvenile idiopathische Arthritis

Alter bei Diagnose

KSW KANTONSSPITAL WINTERTHUR

Juvenile idiopathische Arthritis (Oberbegriff)

(ILAR 2001)

7 Subtypen der JIA

- **Systemische JIA** Sill's Disease
- **Oligoarthritis** (≤4 Gelenke in ersten 6 Monaten)
    - Persistierend
    - Extendierend (im Verlauf >4 Gelenke kumulativ)
- **Polyarthritis, RF neg** (>4 Gelenke in ersten 6 Monaten)
- **Polyarthritis, RF pos** Rheumatoide Artritis
- **JIA mit Psoriasis**
- **Enthesitis assoziierte JIA**
- **Undifferenzierte/nicht klassifizierbare JIA**

Nicht prüfungsrelevant!

Neuer Klassifikationsvorschlag 2019

Juvenile idiopathische Arthritis (Oberbegriff)

(PRINTO 2019)

6 Subgruppen der JIA

- **Systemische JIA**
- **RF positive JIA**
- **Enthesitis/Spondylitis assoziierte JIA**
- **Früh beginnende, ANA-positive JIA**
- **Andere JIA**
- **nicht klassifizierbare JIA**

KANTONSSPITAL WINTERTHUR

RK Saurenmann et al, Arthritis Rheum 2007:56(6): 1974-84

1

Zeitliches Auftreten verschiedener entzündlicher Gelenkserkrankungen über die Lebensspanne

KANTONSSPITAL WINTERTHUR

Besonderheiten der verschiedenen JIA-Subtypen

- **Früh beginnende, ANA-positive JIA (ILAR 2001: oligoartikuläre, polyartikulär RF neg JIA)**
  - Beginn <6 Jahre, Gipfel 1.-3. LJ
  - ANA positiv, (RF negativ); Mädchen >> Knaben
  - Hohes Risiko für asymptomatische chronische anteriore Uveitis => **Augenkontrollen!**
  - Rel. hoher Prozentsatz von Remissionen ohne weiteren Therapiebedarf im Verlauf
  - Gemäss ILAR 2001-Klassifikation: Anzahl betroffene Gelenke erste 6 Monate => oligoartikulär (<5) vs. polyartikulär (≥5)

KSW KANTONSSPITAL WINTERTHUR

Besonderheiten der JIA-Subtypen (2)

- **Systemische JIA** (sJIA)
  - Beginn in jedem Alter möglich (Erwachsene: adult onset Still's disease)
  - Charakteristisches **Fieber**: Fieberzacke 1-2x/d >39°, dazwischen spontaner Rückgang in Normalbereich, mind 3 Tage hintereinander, insgesamt mind 14 Tage lang (ohne Nachweis Infekt)
  - Typischer **Hautausschlag**: rasch wechselnd, maculo-papulös, lachsfarben, (muss oft aktiv gesucht werden!)
  - **Arthritis** (zu Beginn oft nur Arthralgien, im Verlauf oft weitgehend therapieresistente Arthritis)
  - **Serositis** (Pleura, Pericard, Peritoneum), **lympho-retikuläres System**: Hepato-Splenomegalie, generalisierte Lymphadenopathie
  - Genetische Prädisposition, aber grundlegend unterschiedlich zu anderen JIA-Subtypen; autoinflammatorisch (innate immune system), nicht autoimmun!
  - Interleukin-1 assoziiert **Autoinflammatorisch**

KSW KANTONSSPITAL WINTERTHUR

Besonderheiten der JIA-Subtypen (2)

- **RF-positive (polyartikuläre) JIA**
  - Rheumafaktor positiv, meistens auch anti-CCP positiv
  - Beginn ab ca. Schulalter; Mädchen >> Knaben
  - Persistierender, prognostisch ungünstigerer Verlauf
  - Entspricht einer bereits im Kindesalter beginnenden Rheumatoiden Arthritis

- **Enthesitis /(Spondylitis) assoziierte JIA**
  - Beginn ab ca. Schulalter (>6 Jahre); Knaben >> Mädchen
  - Häufig Beginn mit peripherer Arthritis, UE>>OE und/oder Enthesitis (Entzündung Sehnenansatz)
  - Präpubertär keine Sacroileitis und/oder Spondylitis
  - Familienanamnese oft positiv, HLA B27 assoziiert
  - Extra-artikulär: (akute) Uveitis, Colitis, Urethritis, (Psoriasis)
  - Entspricht einer juvenilen Spondylarthritis (aber WS-Befall nicht zwingend)

- **Andere JIA**
  - Erfüllt die Kriterien keiner der o.g. Subtypen

- **Nicht-klassifizierbare JIA**
  - Erfüllt die Kriterien von >1 Subtyp von JIA

Besonderheiten der JIA

- **Uveitis**, oft asymptomatisch! => **Augenkontrollen!!**

- **„keine" Schmerzen**: Kinder klagen häufig nicht
  - Beobachten: Schonhaltung/Ausweichbewegungen!
  - Fragen: Morgensteifigkeit!

- **Kontrakturen** treten früh auf

- **Wachstumsstörungen**
  - akzeleriertes Wachstum durch Hyperämie bei Oligoarthritis
  - Wachstumsstopp bei schwerer systemischer Entzündung
  - Besonders schwerwiegend: Unterkiefer!

Uveitis

Entzündung der Uvea

(Chorioidea-Ziliarkörper-Iris)

ca. 15% aller JIA (20-30% bei Kindern mit früh beginnender oligoartikulärer JIA)

>90% anteriore Uveitis (= Iridozyklitis)

Meistens asymptomatisch

Unabhängig vom Gelenksbefall !

Spaltlampen - Untersuchung

Hypopyon

Hornhaut Ablagerungen

„flare“

Uveitis: Komplikationen

Katarakt

Synechien

Keratopathie

Erblindung früher 50%
Heute immer noch 5-10%!

Uveitis

Asymptomatische anteriore Uveitis („weisses Auge“)

Risikofaktoren:

- **junges Alter bei JIA-Diagnose**
- **positive ANA**
- Mädchen
- oligoartikulär (ca.30%) >> polyartikulär (ca.8%) >>> systemisch (rar)

Was passiert bei Arthritis?

Wachsende Knochen => gestörtes Wachstum!

Wachstums-Störungen

Entzündung des Gelenks --> mehr Durchblutung --> Beim wächst mehr --> längeres Bein

Akzeleriertes Knochenwachstum und -reifung entzündungsbedingt

Besonderheit Kiefergelenke

Erstbeschreibung:
Mikrognathie
Retrognathie

Verlauf bei Kiefergelenks - Befall

4 ½ J 12 ½ J 16 J

Systemische Entzündung

➔ Wachstumsstopp

Behandlung

Physiotherapie
Ergotherapie
Hilfsmittel
Operationen

Outcome bei ungenügend behandelter kindlicher Polyarthritis

Charakteristisches „Dysmorphiesyndrom“

Medikamentöse Therapie der JIA

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

(ausreichend hoch dosiert!)

Wenige Gelenke

(≤4 Gelenke)

Intraartikuläre Steroidinjektion

Viele Gelenke

(>4 Gelenke)

Immunsuppression
Konventionelle DMARD
(Methotrexat)

Biologika
(TNFα-Blocker)

Effekt der Biologika

H.Brunner, poster ACR 2005

Neue Medikamente in der Rheumatologie

Hinze, C. *et al. Nat. Rev. Rheumatol.* **11**, 290–300 (2015)

KANTONSSPITAL WINTERTHUR

Kostenexplosion im Gesundheitswesen

- **Kosten MTX**:
  - 88 CHF/Monat – 1'144 CHF/Jahr
- **Kosten TNF-Blocker**:
  - 2'000 CHF/Monat – 24'000 CHF/Jahr **+2'098%**
- **Kosten IL1-Blocker (canakinumab):**
  - 12'500 – 25'000 CHF/Monat – 150'000-300'000 CHF/Jahr **+ 26'200%**

- **Nutzen**: Verhinderung von
  - Direkten Krankheitsfolgekosten

    Physiotherapie, Schienen, Hilfsmittel, Hospitalisationen

    spezielle Schulung, Gelenksersatzoperationen, Arbeitsausfall, Invalidität
  - „sozialen" Folgen, inkl. Folgen für Eltern, Geschwister

Prognose der JIA

- Seit Beginn der Biologika-Aera (in CH bei Kindern ab ca. 2002)
  - Deutliche Abnahme der Langzeit-Schäden
  - Deutlich höherer Anteil von Remission (unter Medikamenten)
  - Abnahme Inzidenz von Uveitis im Verlauf der JIA (schützende Wirkung Immunsuppression)
  - Aber (Lehrstück für Ärzte!):
    - Kinder/Jugendliche fühlen sich beeinträchtigt durch Medikamente/Arzt-Kontrollen/Diagnose
    - Zunahme von Beschwerden ohne objektivierbaren Befund

- Langzeit-Prognose:
  - Langzeit-Studien mit 17 resp 30 Jahren follow-up (es gibt nur wenige!)
  - Persistierende Arthritis resp. medikamentöse Therapie in 40-60% der Fälle

Giancane et al, Arthritis Research and Therapy 2019
Glerup et al, Curr Rheumatol Rep 2017

BOSS

Valerie:
Therapie und Verlauf

- Steroidinjektionen in beide Kniegelenke
- Systemische Immunsuppression (Methotrexat)

- Verlauf nach 10 Jahren:
  - Remission der Arthritis unter medikamentöser Therapie
  - Absetzversuche führen zu Rückfällen
  - Mikro-/Retrognathie bei Kiefergelenksarthritis, sonst keine wesentlichen Folgeschäden
  - Keine Uveitis bisher

Differentialdiagnose der Arthritis

- Infekt
  - bakteriell-eitrig
  - viral
  - spezielle Erreger: Borrelien, TBC, Salmonellen
- para/postinfektiös
  - „reaktiv“ (infektiöse Darmerkrankungen, Streptokokken)
  - immunologisches Geschehen ohne Erregernachweis im Gelenk ("Gelenkschnupfen")
- Mechanisch / orthopädisches Geschehen
- Leukämie/Neoplasie
- Kollagenose (z.B. SLE)
- Vaskulitis (z.B. M. Schönlein Hennoch)
- Stoffwechselkrankheiten, Hämophilie, periodische Fiebersyndrome, …

Zusammenfassung

Wichtig

Wichtig

Wichtig

Wichtig

Wichtig

Wichtig

Wichtig

- **1-2 von 1‘000 Kindern haben Arthritis!**
- **JIA = Oberbegriff => verschiedene Subtypen**
- **Erkrankungsgipfel 1.-3. Lebensjahr**
- **Diagnose klinisch** (es gibt keinen Labortest!)
- **Probleme:**
  - Uveitis (=> Augenkontrollen!)
  - Wachstumsstörungen
- **Differenzialdiagnose** (unbedingt ausschliessen!)
  - Infektionen (bakteriell)
  - Neoplasie
- **Behandlung: neue Therapieoptionen => grundlegender Wandel Prognose**
- **Adäquate, frühe Behandlung verhindert Folgeschäden!**